

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 213/82, 239/42, 277/56, 233/90, A61K 31/44, 31/505</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54304</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02611</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. April 1999 (19.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 17 459.4 20. April 1998 (20.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE</p> <p>(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCHE SUBSTITUIERTE AMIDE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-left: 400px;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to amides of the general formula (I) and their tautomeric and isomeric forms, their possible enantiomeric and diastereomeric forms and possible physiologically compatible salts, where the variables have the meanings given in the description. The invention also relates to their production and their use as calpain inhibitors.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Amide der allgemeinen Formel (I) und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, ihre Herstellung und Verwendung als Calpaininhibitoren.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Lichtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

heterozyklische substituierte Amide, deren Herstellung und Anwendung

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Amide, die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen, wie Calpain (= Calcium dependant cysteine proteases) und dessen Isoenzyme und Cathepsine, zum Beispiel B und L, darstellen.

Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder μ -Calpain, das durch μ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K.Suzuki et al., Biol.Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in M.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 und K.K.Wang et al., Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-9 aufgeführt sind.

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B.Trauma), Alzheimer Krankheit usw.(siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul

BESTÄTIGUNGSKOPIE

WO 99/54304

2

PCT/EP99/02611

- Hong et al., Stroke 1994, 25(3), 663-9 und R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt.
- 5 Ebenso nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotrischen Störungen (K.E.Saatman et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1996, 93,3428-3433). C.L.Edelstein et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fand eine protek-
- 10 tive Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigten Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap.Circ.J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Frei-
- 15 setzung von dem β -AP4-Protein hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J.Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 α wird ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N.Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin
- 20 wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E.Shiba et al. 20th Meeting Int.Ass.Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28.Sept., Int.J.Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381).
- 25 Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in K.K.Wang, Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-8, aufgeführt.
- Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder
- 30 peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind danach in der Anwendung eingeschränkt oder nicht
- 35 brauchbar. Zu den irreversiblen Inhibitoren kann man zum Beispiel die Epoxide E 64 (E.B.McGowan et al., Biochem.Biophys.Res.Comm. 1989, 158, 432-5), α -Halogenketone (H.Angliker et al., J.Med.Chem. 1992, 35, 216-20) oder Disulfide (R.Matsueda et al., Chem.Lett. 1990, 191-194) zählen.
- 40
- Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S.Mehdi, Trends in Biol.Sci. 1991, 16, 150-3).
- 45 Unter physiologischen Bedingungen haben peptidische Aldehyde den Nachteil, daß sie auf Grund der großen Reaktivität häufig instabil sind, schnell metabolisiert werden können und zu

WO 99/54304

3

PCT/EP99/02611

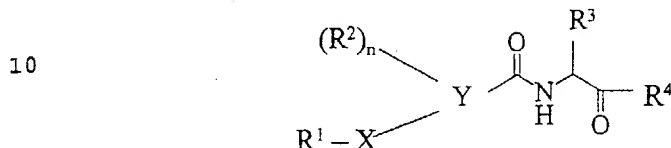
unspezifischen Reaktionen neigen, die die Ursache von toxischen Effekten sein können (J.A.Fehrentz und B.Castro, Synthesis 1983, 676-78.

- 5 In JP 08183771 (CA 1996, 605307) und in EP 520336 sind Aldehyde, die sich von 4-Piperidinoylamide und 1-Carbonyl-piperidino-4-yl-amide ableiten, als Calpain-Inhibitoren beschrieben worden. In WO 97/21690 sind Aldehyde, die von N-Sulfonyl-prolinamide abgeleitet sind, hergestellt worden. In WO 96/06211 ist ein Aldehyd-
10 Derivat analog zur allgemeinen Struktur I beschrieben, wobei allerdings Y ein Xanthin-Derivat darstellt, das jedoch keine weiteren Reste wie R¹-X trägt. Jedoch sind die hier beanspruchten Aldehyde, die sich von heteroaromatisch substituierten Amiden der allgemeinen Struktur I ableiten bisher noch nie beschrieben
15 worden.
- Peptidische Keton-Derivate sind ebenfalls Inhibitoren von Cystein-Proteasen, insbesondere Calpaine. So sind zum Beispiel bei Serin-Proteasen Keton-Derivate als Inhibitoren bekannt, wobei die
20 Keto-Gruppe von einer elektronenziehenden Gruppe wie CF₃ aktiviert wird. Bei Cystein-Proteasen sind Derivate mit durch CF₃ oder ähnlichen Gruppen aktivierte Ketone wenig oder nicht wirksam (M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990,33, 11-13). Überraschenderweise konnten bei Calpain bisher nur Keton-Derivate, bei denen
25 einerseits α -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R.Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und
30 Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrieben worden (Zhaozhao Li et al., J.Med.Chem. 1993, 36, 3472-80; S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R.Angelastro et al.).
- 35 Ketobenzamide sind bereits in der Literatur bekannt. So wurde der Ketoester PhCO-Abu-COOCH₂CH₃ in WO 91/09801, WO 94/00095 und WO 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat Ph-CONH-CH(CH₂Ph)-CO-COOCH₃ wurde in M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990,33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-
40 Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P.Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36 beschrieben. Die Bedeutung der substituierten Benzamide bzw. heterocyclischen Amiden ist jedoch bisher nie untersucht worden.
- 45 In der vorliegenden Erfindung wurden substituierte nicht-peptidische Aldehyde, Ketocarbonsäureester und Ketoamid-Derivate beschrieben. Diese Verbindungen sind neu und zeigen überrascher-

PCT/EP99/02611

4

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind heterozyklisch
substituierte Amide der allgemeinen Formel I



35 R³ -C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und der noch einen
S-CH₃-Rest, Phenyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclopentyl-,
Indolyl-, Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der sei-
nerseits mit maximal zwei Resten R⁵ substituiert ist, wo-
40 bei R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
-O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH,
COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl,
-NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl,
-(CH₂)_n-NR¹²R¹³ und -SO₂-Phenyl bedeutet,

45

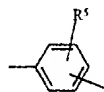
WO 99/54304

PCT/EP99/02611

5

X eine Bindung, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o-$,
 $-S-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$,
 $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m$
 $-NHCO-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_o-$,
 $-NH-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$, $-CH=CH-CONH-$ und

5



10

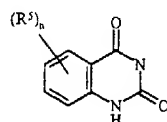
bedeutet,

und im Falle von $CH=CH$ -Doppelbindungen sowohl die E als auch die
 Z-Form sein kann und

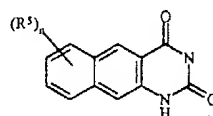
15

R^1-X zusammen auch

20



und

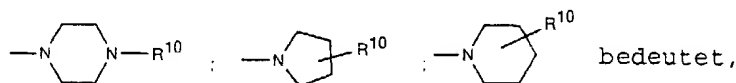


bedeuten und

Y einen ungesättigten heterocyclischen Ring wie Pyridin,
 25 Pyrimidin, Pyrazin, Imidazol und Thiazol bedeutet und

R^4 Wasserstoff, $COOR^6$ und $CO-Z$ bedeutet, worin Z NR^7R^8 , und

30



R^6 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet
 35 und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst
 noch mit einem oder zwei Resten R^9 substituiert sein kann,
 und

R^7 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet,
 40 und

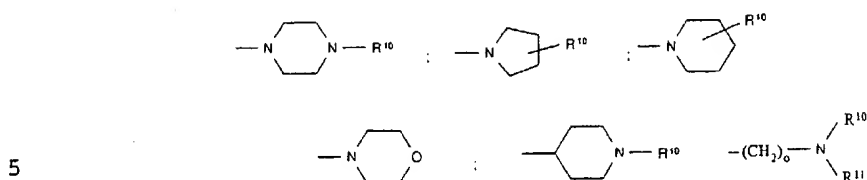
R^8 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch
 mit einem Phenylring, der noch einen Rest R^9 tragen kann, und
 mit

45

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

6



substituiert sein kann bedeutet, und

10 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl und -SO₂-Phenyl bedeuten kann

15 R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R⁹ substituiert sein kann, und

20 R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R⁹ substituiert sein kann, und

25 n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und

m, o unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

30 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung

35 mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erwerbbaaren Verbindungen, zum Beispiel optisch aktive Aminosäuren wie Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

40 Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielweise solche, bei denen die Aldehyd- oder Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomer vorliegt.

45

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

7

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-
5 schritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Malonsäure, Schwefelsäure
10 usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, α, α, α -Tris(hydroxymethyl)methylamin, Triethylamin usw.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Amide I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheschema skizziert
15 wurde.

Syntheschema

20

25

30

35

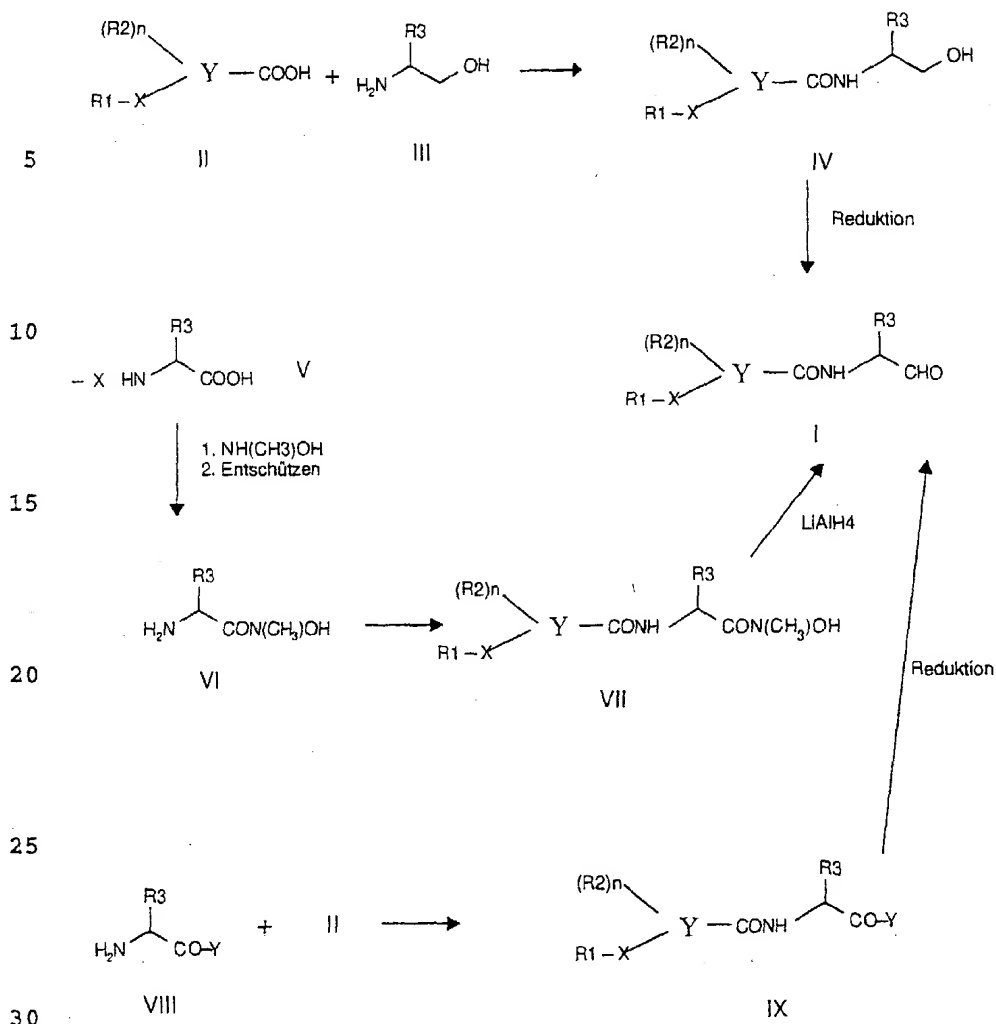
40

45

WO 99/54304

8

PCT/EP99/02611



Heterocyclische Karbonsäuren II werden mit geeigneten Amino-alkoholen III zu den entsprechenden Amiden IV verknüpft. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder im C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap.V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet man mit "aktivierten" Säurederivaten von II, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden IV umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

9

Diese Alkohol-Derivate IV können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (J.Org.Chem. 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hier in inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/ py x SO₃ oder DMSO/ Oxalylchlorid bei Temperaturen von -50 bis +25°C, je nach Methode (siehe obige Literatur).

Alternativ kann man die Karbonsäure II mit Aminohydroxamsäure-Derivate VI zu Benzamiden VII umsetzen. Dabei bedient man sich der gleichen Reaktionsführung wie bei der Darstellung von IV. Die Hydroxam-Derivate VI sind aus den geschützten Aminosäuren V durch Umsatz mit einem Hydroxylamin erhältlich. Dabei benutzt man auch hier ein bereits beschriebenes Amidherstellungsverfahren. Die Abspaltung der Schutzgruppe X, zum Beispiel Boc, erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure. Die so erhaltenen Amid-hydroxamsäuren VII können durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I umgewandelt werden. Dabei benutzt man zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei Temperaturen von -60 bis 0°C in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Ether.

Analog zum letzten Verfahren kann man auch Karbonsäuren oder Säure-Derivate, wie Ester IX (Y = COOR', COSR') herstellen, die ebenfalls durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I überführt werden können. Diese Verfahren sind in R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 619-26 aufgelistet.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen heterozyklisch substituierten Amide I, eine Ketoamid- oder Ketoester-gruppe tragen, kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheschemata 2 und 3 skizziert wurden.

Gegebenenfalls werden die Karbonsäureester IIa mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wässrigen Medium oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkohole oder Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, wie 25-100°C, in die Säuren II überführt.

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

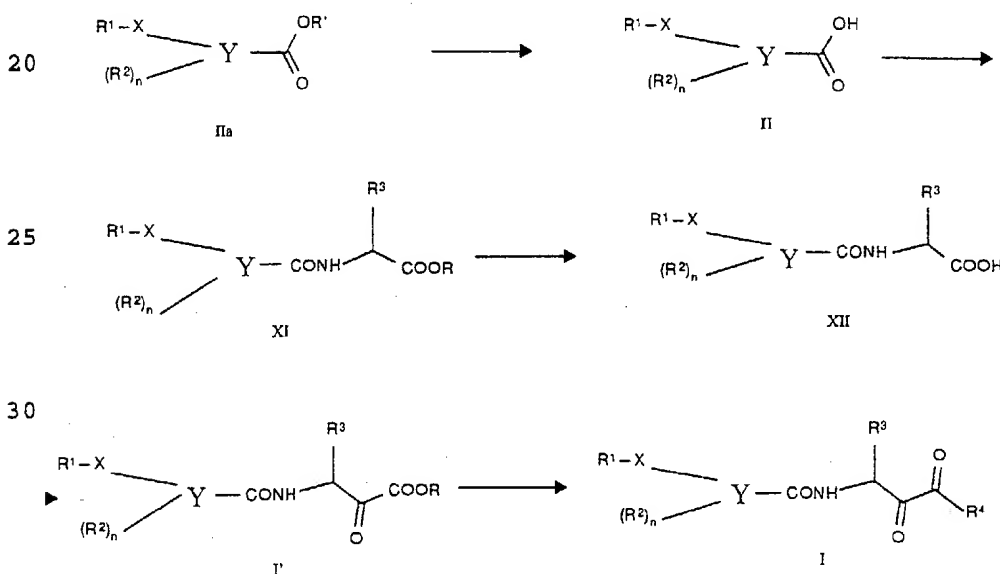
10

Diese Säuren II werden mit einem α -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V, und C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH 5 Publisher, 1989, Ch.9 aufgelistet sind.

Zum Beispiel werden die Carbonsäuren II in die "aktivierten" Säure-Derivate IIb = Y-COL überführt, wobei L eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt und anschließend durch Zugabe von einem Aminosäure-Derivat $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{COOR}$ in das Derivat XI überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

15

Schema 1



Die Derivate XI, die in der Regel Ester darstellen, werden analog der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketokarbonsäuren XII überführt. In einer Dakin-West analogen Reaktion werden die Ketoester I' hergestellt, wobei nach einer Methode von ZhaoZhao Li et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 3472-80 gearbeitet wird. Dabei werden 40 Karbonsäuren wie XII bei erhöhter Temperatur (50-100°C) in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend die so erhaltenen 45 Produkte mit Basen wie Natriummethanolat in Ethanol bei Temperaturen von 25-80°C zu den erfindungsgemäßen Ketoestern I' umgesetzt. Die Ketoester I' können, wie oben beschrieben, zum

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

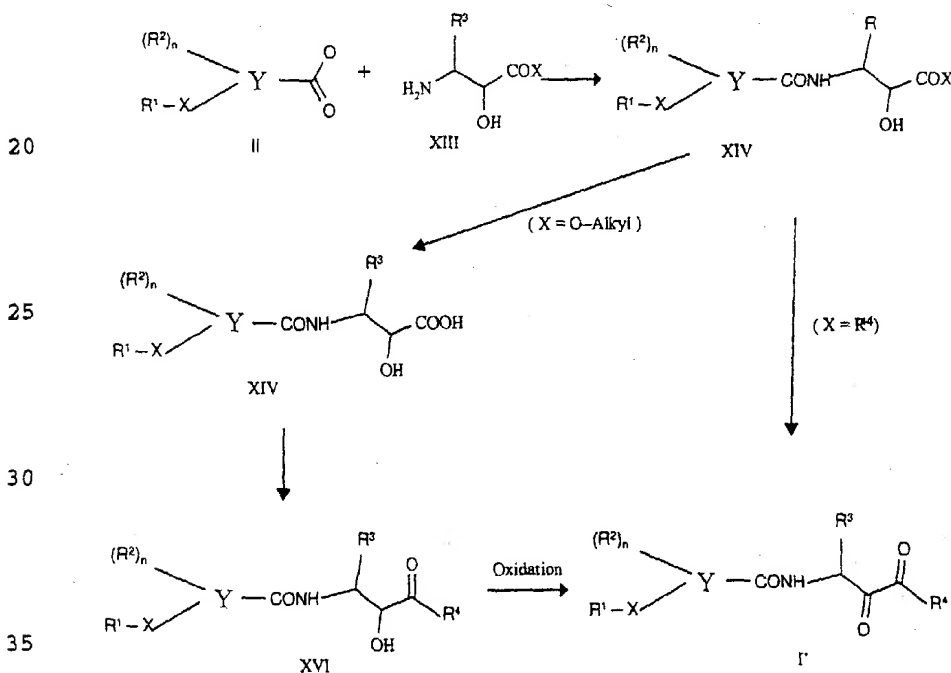
11

Beispiel zu erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.

Die Umsetzung zu Ketobenzamiden I' erfolgt ebenfalls analog der Methode von ZhaoZhao Li et al. (s.oben). Die Ketogruppe in I' wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewissäure-Katalyse, wie zum Beispiel Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei ein Dithian anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen R³-H in polaren Lösungsmitteln, wie Alkohole, bei Temperaturen von 0-80°C umgesetzt, wobei die Ketoamide I (R⁴ = Z oder NR⁷R⁸) anfallen.

Schema 2

15



Eine alternative Methode ist im Schema 2 dargestellt. Die Ketocarbonsäuren II werden mit Aminohydroxykarbonsäure-Derivaten XIII (Herstellung von XIII siehe S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37,2918-29 oder J.P. Burkhardt et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei Amide XIV anfallen. Diese Alkohol-Derivate XIV können zu den erfindungsgemäßen Ketocarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite

WO 99/54304

12

PCT/EP99/02611

604 f.), wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen, bevorzugt Dimethylsulfoxid/ Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur 5 oder Temperaturen von -50 bis 25°C, (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben), benutzen.

Wenn XIV α -Hydroxyester darstellen (X = O-Alkyl), können diese zu 10 Karbonsäuren XV hydrolysiert werden, wobei analog zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in Wasser/Tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amiden XVI erfolgt durch Umsetzung mit Alkoholen oder Aminen unter bereits beschriebenen Kupplungs- 15 bedingungen. Das Alkohol-Derivat XVI kann erneut zu erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

Die Herstellung der Karbonsäureester II sind teilweise bereits beschrieben worden oder erfolgen entsprechend üblichen chemischen 20 Methoden.

Verbindungen, bei denen X eine Bindung darstellt, werden durch übliche aromatische Kupplung, zum Beispiel die Suzuki-Kupplung mit Borsäure-Derivaten und Halogenide unter Palladiumkatalyse 25 oder Kupferkatalytische Kupplung von aromatischen Halogeniden, hergestellt. Die Alkyl-überbrückten Reste (X = $-(CH_2)_m-$) können durch Reduktion der analogen Ketone oder durch Alkylierung der Organolithium, z.B. ortho-Phenyloxazolidine, oder anderer Organometallverbindungen hergestellt werden (vgl. I.M.Dordor, et 30 al., J.Chem.Soc. Perkin Trans. I, 1984, 1247-52).

Ether-überbrückte Derivate werden durch Alkylierung der entsprechenden Alkohole oder Phenole mit Halogeniden hergestellt.

35 Die Sulfoxide und Sulfone sind durch Oxidation der entsprechenden Thioether zugänglich.

Alken- und Alkin- überbrückte Verbindungen werden zum Beispiel durch Heck-Reaktion aus aromatischen Halogeniden und entsprechen- 40 den Alkenen und Alkinen hergestellt (vgl. I.Sakamoto et al., Chem.Pharm.Bull., 1986, 34, 2754-59).

Die Chalkone entstehen durch Kondensation aus Acetophenonen mit Aldehyden und können gegebenenfalls durch Hydrierung in die 45 analogen Alkyl-Derivate überführt werden.

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

13

Amide und Sulfonamide werden analog den oben beschriebenen Methoden aus den Aminen und Säure-Derivaten hergestellt.

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen heterozyklisch substituierte Amide I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere Cystein-Proteasen wie die Calpaine I und II und Cathepsine B bzw. L.

Die inhibitorische Wirkung der heterozyklisch substituierte Amide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt wird ($= IC_{50}$). Die Amide I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung von Calpain I, Calpain II und Cathepsin B gemessen.

15
Cathepsin B-Test

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S. Hasnain et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40 bestimmt.

20
Zu 88 μ L Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500 μ M Puffer) werden 2 μ L einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzentrationen: 100 μ M bis 0,01 μ M). Dieser Ansatz wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10 μ L 10mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10% DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405nm im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden anschließend die IC_{50} 's bestimmt.

30
Calpain I und II Test

Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 ; 0,1 M NaCl; 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM $CaCl_2$, wobei das fluorogene Calpainsubstrats Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz) verwendet wird. Humanes μ -Calpain wird aus Erythrozyten isoliert und nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sephrose, Phenyl-Sepharose, Superdex 200 und Blue-Sepharose) erhält man Enzym mit einer Reinheit >95%, beurteilt nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei $\lambda_{ex} = 380$ nm und $\lambda_{em} = 460$ nm verfolgt. In einem Meßbereich von 60 min. ist die Spaltung des Substrats linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12° C durchgeführt werden. Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

14

Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben,, wobei DMSO in der Endkonzentration 2% nicht überschreiten soll.

In einem Versuchsansatz werden 10 µl Substrat (250µM final) und anschließend 10 µl an µ-Calpain (2µg/ml final, d.h.18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15 - 20 min. gemessen. Anschließend Zugabe von 10 µl Inhibitor (50 - 100 µM Lösung in DMSO) und Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min.

10

K_i -Werte werden nach der klassischen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt:

$K_i = I / (v_0/v_i) - 1$; wobei I= Inhibitorkonzentration, v_0 = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors; v_i = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht.

Die Geschwindigkeit wird errechnet aus $v = \text{Freisetzung AMC} / \text{Zeit}$ d.h. Höhe /Zeit.

20

Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besser Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

30

Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

Nach der Aktivierung von Plättchen wird die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, Vol 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin, einen Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität unserer Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min. bei 200g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt (Plättchenpuffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM $MgCl_2 \times 6 H_2O$, 0,24 mM $NaH_2PO_4 \times H_2O$, 12 mM $NaHCO_3$, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4). Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10^7 Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.

WO 99/54304

15

PCT/EP99/02611

Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2×10^6) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) für 5 min. bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit $1 \mu\text{M}$ Ionophor A23187 und 5 mM CaCl_2 . Nach 5 min. Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 $\mu\text{g/ml}$ Leupeptin, 10 $\mu\text{g/ml}$ Pepstatin, 10% Glycerin und 1% SDS). Die Proteine wurden in einem 12%igen Gel aufgetrennt und 10 pp60src und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60^{c-src}) wurde von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege 15 (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.

Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1: 20 keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100% Spaltung) verwendet wurden. Der ED_{50} -Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion um 50% reduziert wird.

25 Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". *J. Neurosci.* 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

30

Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder 35 sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-Desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird 40 durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T.Squier et al. *J.Cell.Physiol.* 1994, 159, 45 229-237; T.Patel et al. *Faseb Journal* 1996, 590, 587-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors aus-

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

16

gelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

5

In der humanen Zelllinie NT2 (Vorläufer-Zellen, Strategene GmbH) läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen. 10⁵ Zellen/well wurden in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum wurden 10 die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von 2,5 µM Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 Stunden später, entsprechend den Angaben 15 des Herstellers, in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

20

Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Aktivitäten auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führen. Glutamat vermittelt seine Effekte über 25 verschiedene Rezeptoren. Zwei von diesen Rezeptoren werden nach den spezifischen Agonisten NMDA-Rezeptor und AMPA-Rezeptor klassifiziert. Substanzen, die diese von Glutamat ausgelösten Effekte abschwächen, können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden, insbesondere zur therapeutischen Anwendung 30 gegen neurodegenerativen Krankheiten wie Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheit, neurotoxischen Störungen nach Hypoxie, Anoxie, Ischämie und nach Läsionen, wie sie nach Schlaganfall und Trauma auftreten, oder auch als Antiepileptika (vgl. Arzneimittelforschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338; Drugs 35 of the Future 1989, 14, 1059-1071).

Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren (NMDA- bzw. AMPA-Antagonismus an der Maus)

40 Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren EAA (Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der Tiere (Maus) führt. Durch systemische, z.B. intraperitoneale, Gabe von zentral-wirksamen Wirkstoffen (EAA-Antagonisten) lassen sich 45 diese Symptome hemmen. Da die excessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

17

spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Als Maß für die Wirksamkeit der Substanzen wurde ein ED₅₀-Wert bestimmt, bei dem 5 50% der Tiere durch eine festgelegte Dosis von entweder NMDA oder AMPA durch die vorangegangene ip.-Gabe der Meßsubstanz symptomfrei werden.

Es wurde bereits gezeigt, daß auch Calpain-Inhibitoren in Zell-
10 kulturen protektive Wirkung gegen den durch EAA ausgelösten Zelltod zeigen (H.Cauer et al., Brain Research 1993, 607, 354-356; Yu Cheg and A.Y. Sun, Neurochem. Res. 1994, 19, 1557-1564). Die in dieser Anmeldung enthaltenen Calpain-Inhibitoren sind überraschenderweise sogar gegen die durch EAA
15 (z.B. NMDA oder AMPA) ausgelösten Krämpfe in vivo (Maus) wirksam und zeigen damit auf eine mögliche therapeutische Verwendung in den oben genannten ZNS-Erkrankungen an.

Die heterozyklisch substituierten Amide I stellen Inhibitoren von
20 Cystein-Derivate wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Amide I können danach zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach
25 Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Reperfusionsschädigungen nach
30 Gefäßverschlüssen, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können
35 die Amide I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

40 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben
45 oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in

WO 99/54304

18

PCT/EP99/02611

einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen 5 verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

10 Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes 15 Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearyl, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

20 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

25 Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch 30 Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen 35 verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

40 Beispiele

Beispiel 1

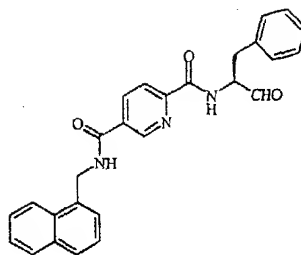
45

WO 99/54304

19

PCT/EP99/02611

5



10

(S)-4-(N(1-Naphthylmethyl)carbamoyl)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-2-carboxamide

15

a) 4-(N(1-Naphthylmethyl)carbamoyl)-pyridin-2-carboxylethylester

4.9g (25mmol) der 2-Ethoxycarbonylpyridin-3-carboxsäure (N.Finch et al., J.Med.Chem. 1980, 23, 1405) wurden in 110ml Tetrahydrofuran/Dimethylformamid (10/1) gelöst und mit 4.5g (27.5mmol)

20 1,1'-Carbonyl-diimidazol versetzt. Nachdem man 30 min. bei Raumtemperatur gerührt hatte, fügte man noch 3.9g (25mmol) 1-Aminomethyl-naphthalin zu und rührte weitere 72h bei Raumtemperatur.

Anschließend wurde das Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 200ml Essigester und 200ml wäßriger Natriumhy-

25 drogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 7.9g (95%) des Produktes.

¹H-NMR:

30 b) 4-(N(1-Naphthylmethyl)carbamoyl)-pyridin-2-carboxsäure

6.9g (20mmol) des Zwischenproduktes 1a wurden in 100ml Ethanol gelöst und mit 3.3g (82mmol) Natriumhydroxid, gelöst in 50ml Wasser, versetzt. Alles wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt.

35 Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 1M Salzsäure neutralisiert und das Ethanol im Vakuum entfernt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 5.6g (89%) des Produktes.

40 c) (S)-4-(N(1-Naphthylmethyl)carbamoyl)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-2-carboxamide

2.7g (9mmol) des Zwischenproduktes 1b und 1.4g (9mmol) (S)-Phenylalaninol wurden in 60ml Methylenchlorid gegeben und mit 2.3g (

45 22.5mmol) Triethylamin, 50ml Dimethylformamid und 0.4g (3mmol) 1-Hydroxybenzotriazol versetzt. Anschließend wurde bei 0°C 1.7g (9mmol) 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid

WO 99/54304

20

PCT/EP99/02611

zugegeben und alles für 16h zuerst bei 0°C, dann bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde nacheinander mit 100ml 5%iger Zitronensäure und 100ml Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gewaschen und, nach dem Trocknen, im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2.4g (62%) des Produktes.

d) (S)-4(N(1-Naphthylmethyl)carbamoyl)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-2-carbonsäureamid

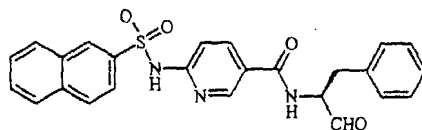
10 1.9g (4.4mMol) der Zwischenverbindung 1c wurden in 50ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst und mit einer Lösung aus 1.8g (17.4mMol) Triethylamin und 2.8g (17.4mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in 50ml trockenem Dimethylsulfoxid versetzt. Alles wurde für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf Wasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 1.5g (80%) des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.1 (1H), 3.5 (1H), 4.7 (1H), 5.1 (1H), 7.1-7.3 (6H), 7.4-7.7 (5H), 7.9 (1H), 7.95 (1H), 8.15 (1H), 8.2 (1H), 8.4 (1H), 9.1 (1H), 9.2 (1H), 9.4 (1H) und 9.8 (1H) ppm.

20

Beispiel 2

25



30 (S)-2(2-Naphthalinsulfonamido)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-3-carbonsäureamid

a) 2(2-Naphthalinsulfonamido)-pyridin-3-carbonsäuremethylester

35 Zu 4.7g (25mMol) 6-Aminonicotinsäuremethylesterhydrochlorid in 100ml trockenem Pyridin wurden bei Raumtemperatur 5.9g (26mMol) Naphthalin-2-sulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben. Danach wurde alles für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann auf 500ml Wasser gegossen und der angefallene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 6.4g (75%) des Produktes.

40

b) 2(2-Naphthalinsulfonamido)-pyridin-3-carbonsäure

6g (17mMol) der Zwischenverbindung 2a, gelöst in 100ml Methanol, wurden mit 4.2g (104mMol) Natriumhydroxid, gelöst in 100ml Wasser, bei Raumtemperatur für 16h gerührt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der anfallende

45

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

21

wäßrige Lösung mit 1M Salzsäure neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 5.1g (90%) des Produktes.

- 5 c) (S)-2(2-Naphthalinsulfonamido)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-3-carbonsäureamid

2.5g (7.5mMol) der Zwischenverbindung 2b wurde analog der Vorschrift 1c mit (S)-Phenyl-alaninol umgesetzt. Man erhielt 0.7g (21%) des Produktes.

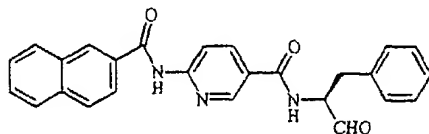
- d) (S)-2(2-Naphthalinsulfonamido)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-3-carbonsäureamid

15 0.5g (1.2mMol) der Zwischenverbindung 2c wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert, wobei 0.4g (78%) des Produktes anfielen. 1H-NMR (D_6 -DMSO): δ = 2.8(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.0-7.4(5H), 7.7(2H), 7.9(1H), 8.1(3H), 8.25(1H), 8.5(1H), 8.7(1H), 8.9(1H), 9.6(1H) und ca. 12.5(breit, 1H) ppm.

20

Beispiel 3

25



- (S)-2(2-Naphthalinamido)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-5-carbonsäureamid

- a) 6-Aminonicotinsäurehydrochlorid

20g (0.145Mol) 6-Aminonicotinsäure wurden in einem Gemisch aus 200ml Methanol 250ml 2.5M Salzsäure für etwa 5h unter Rückfluß gekocht. Danach wurde alles im Vakuum eingeeengt und man erhielt 26.6g (97%) des Produktes.

- b) 6(2-Naphthalinamido)-nicotinsäuremethylester

40

4.7g (25mMol) der Zwischenverbindung 3a wurden in 100ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 5g (25mol) 2-Naphthoylchlorid versetzt. Alles wurde für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 5.4g (70%) des Produktes.

WO 99/54304

22

PCT/EP99/02611

c) 6(2-Naphthalinamido)-nicotinsäure

4.7g (15mMol) der Zwischenverbindung 3b wurden in 75ml Ethanol gelöst und mit 2.5g Natriumhydroxid, gelöst in 50ml Wasser, versetzt. Alles wurde für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Ethanol im Vakuum entfernt und der wäßrige Rückstand mit 1M Salzsäure neutralisiert. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 3.1g (69%) des Produktes.

10 d) (S)-2(2-Naphthalinamido)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-5-carbonsäureamid

2.7g (9.2mMol) der Zwischenverbindung 3c wurden analog der Vorschrift 1c mit (S)-Phenyl-alaninol umgesetzt. Man erhielt 2.1g (54%) des Produktes.

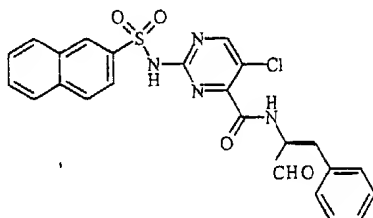
e) (S)-2(2-Naphthalinamido)-N(3-phenyl-propyl)-pyridin-5-carbonsäureamid

20 1.7g (4mMol) der Zwischenverbindung 3d wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 1.3g (79%) des Produktes.
MS : m/e = 423 (M⁺).

Beispiel 4

25

30



35

(S)-5-Chlor-2(2-naphthalinsulfonamido)-N(3-phenyl-propyl)-pyrimidin-6-carbonsäureamid

a) 5-Chlor-2(2-naphthalinsulfonamido)-pyrimidin-6-carbonsäureethylester
40 ethylester

Zu 5g (25mMol) 2-Amino-5-chlor-pyrimidin-6-carbonsäureethylester in 100ml trockenem Pyridin wurden 6g (26mMol) 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur zugegeben. Alles wurde noch für 45 16h gerührt. Danach wurde der Ansatz auf Wasser gegossen und der

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

23

anfallende Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 9.8g (59%) des Produktes.

b) 5-Chlor-2(2-naphthalinsulfonamido)-pyrimidin-6-carbonsäure

5

5.6g (14mmol) der Zwischenverbindung 4a wurden in 100ml Methanol/Tetrahydrofuran (1/1) gelöst und mit 2.8g Natriumhydroxid, gelöst in 10ml Wasser, bei Raumtemperatur hydrolysiert. Nach 16h wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die wäßrige Phase mit 2M Salzsäure auf pH = 6 eingestellt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 2.8g (55%) des Produktes.

c) (S)-5-Chlor-2(2-naphthalinsulfonamido)-N(3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyrimidin-6-carbonsäureamid

15

1.9g (5.2mmol) der Zwischenverbindung 4b wurden analog der Vorschrift 1c mit (S)-Phenyl-alaninol umgesetzt. Man erhielt 1.4g (55%) des Produktes.

20

d) (S)-5-Chlor-2(2-naphthalinsulfonamido)-N(3-phenyl-propan-1-al-2-yl)-pyrimidin-6-carbonsäureamid

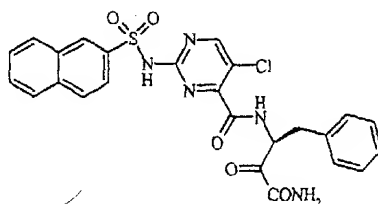
1.73 (2.5mmol) der Zwischenverbindung 4c wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 1.1g (85%) des Produktes. ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.95(1H), 3.4(1H), 4.6(1H), 7.2-8.2(12H), 8.45(1H), 9.2(1H) und 9.7(1H) ppm.

25

Beispiel 5

30

35



40 (S)-5-Chlor-2(2-naphthalinsulfonamido)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-pyrimidin-6-carbonsäureamid

a) (S)-5-Chlor-2(2-naphthalinsulfonamido)-N(1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-pyrimidin-6-carbonsäureamid

45

WO 99/54304

24

PCT/EP99/02611

0.77g (2.1mmol) der Zwischenverbindung 4b und (2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamid wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man erhielt 0.24g (23%) des Produktes.

5

- b) (S)-5-Chlor-2(2-naphthalinsulfonamido)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propyl)-pyrimidin-6-carbonsäureamid

10 0.19g (0.35mmol) der Zwischenverbindung 5a wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.024g des Produktes.

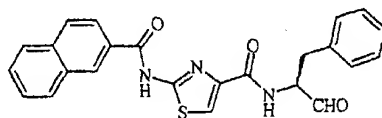
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.0(1H), 3.25(1H), 5.4(1H), 7.2-8.0(11H), 8.1(1H), 8.4(1H), 9.0(1H).

15

Beispiel 6

(S)-2(2-Naphthalinamido)-N(3-phenyl-propyl)-thiazol-4-carbonsäureamid

20



25

- a) 2(2-Naphthalinamido)-thiazol-4-carbonsäureethylester

30 Zu 4g (23.3mmol) 2-Amino-thiazol-4-carbonsäureethylester und 6.4ml (46.5mmol) Triethylamin in 150ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 4.7g (24.9mmol) 2-Naphthoylchlorid, gelöst in 50ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, getropft. Alles wurde noch für 16h gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung
35 in viel Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde noch mit wässriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Fließmittel: Methylencchlorid) gereinigt, wobei 5.6g (82%) des Produktes anfielen.

40

- b) 2(2-Naphthalinamido)-thiazol-4-carbonsäure

5.4g (16.6mmol) der Zwischenverbindung 6a wurden in 50ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 100ml 2M Natronlauge versetzt. Alles wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschlie-
45 ßend wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt und mit konzen-

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

25

trierter Essigsäure neutralisiert. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 4.7g (95%) des Produktes.

- c) (S)-2(2-Naphthalinamido)-N(3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-thiazol-4-carbonsäureamid

1g (3.4mMol) der Zwischenverbindung 6b und und (2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamid wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man erhielt 1.2g (93%) des Produktes.

- d) (S)-2(2-Naphthalinamido)-N(3-phenyl-propan-1-al-2-yl)-thiazol-4-carbonsäureamid

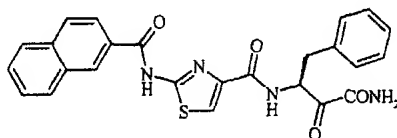
1g (2.3mMol) der Zwischenverbindung 6c wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.73g (74%) des Produktes.

MS : m/e = 429 (M⁺).

20 Beispiel 7

(S)-2(2-Naphthalinamido)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-thiazol-4-carbonsäureamid

25



30

- a) (S)-2(2-Naphthalinamido)-N(1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-thiazol-4-carbonsäureamid

35 1.35g (4.5mMol) der Zwischenverbindung 6b und 1.4g (2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamidtrifluoracetat wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man erhielt 1.4g (66%) des Produktes.

- 40 b) (S)-2(2-Naphthalinamido)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-thiazol-4-carbonsäureamid

45 1.2g (2.5mMol) der Zwischenverbindung 7a wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 1.05g (88%) des Produktes.

WO 99/54304

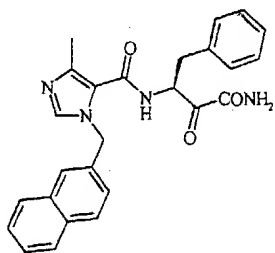
26

PCT/EP99/02611

MS : m/e = 472 (M⁺).

Beispiel 8

5 (S)- N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-methyl-1(2-naphthalinmethyl)-imidazol-5-carbonsäureamid



a) 4-Methyl-1(2-naphthalinmethyl)-imidazol-5-carbonsäureethyl-
ester

20

4.2g (27.2mMol) 4-Methylimidazol-5-carbonsäureethylester,
3.8g (27.2mMol) Kaliumkarbonat und 6.0 (27.2mMol) 2-Bromme-
thyl-naphthalin wurden in 100ml Dimethylformamid für 1h auf
100°C erhitzt. Anschließend wurde alles auf Wasser gegossen
und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde
getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde noch
chromatographisch an Kieselgel (Fließmittel: Essigester)
gereinigt. Man erhielt 4.8g (60%) des Produktes.

30 b) 4-Methyl-1(2-naphthalinmethyl)-imidazol-5-carbonsäure

4.6g (15.6mMol) der Zwischenverbindung 8a wurden in 50ml
Tetrahydrofuran gelöst, mit 100ml 1M Natronlauge versetzt und
anschließend alles für 6h unter Rückfluß gekocht. Danach
wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der
wäßrige Rückstand mit Essigsäure neutralisiert. Der erhaltene
Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 3.5 g (85%) des
Produktes.

40

45

WO 99/54304

27

PCT/EP99/02611

c) (S)-N(1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-4-methyl-1(2-naphthalinmethyl)-imidazol-5-carbonsäureamid

5 1g (3.8mMol) der Zwischenverbindung 8b und und 1.2g (3.8mMol) (2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamidtrifluoracetat wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man erhielt 0.7g (42%) des Produktes.

10 d) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-methyl-1(2-naphthalinmethyl)-imidazol-5-carbonsäureamid

15 0.6g (1.4mMol) der Zwischenverbindung 8c wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.33g (56%) des Produktes.

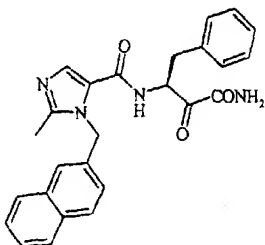
MS : m/e = 440 (M⁺).

20 Beispiel 9

(S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-methyl-1(2-naphthylmethyl)-imidazol-5-carbonsäureamid

25

30



35

a) 2-Methyl-1(2-naphthyl)methyl-imidazol-4-carbonsäureethylester

40 4.6g (29.8mMol) 2-Methyl-imidazol-4-carbonsäureethylester und 6.6g (29.8mMol) 2-Brommethyl-naphthalin wurden analog der Vorschrift 8a umgesetzt. Man erhielt 5.7g (65%) des Produktes.

45

WO 99/54304

28

PCT/EP99/02611

b) 2-Methyl-1(2-naphthyl)methyl-imidazol-4-carbonsäure

5.5g (18.7mMol) der Zwischenverbindung 9a wurden analog der
Vorschrift 8b hydrolysiert. Man erhielt 3.2g (65%) des
5 Produktes.

c) (S)-N(1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-pro-
pan-2-yl)-2-methyl-1(2-naphthylmethyl)-imidazol-5-carbon-
säureamid

10 1g (3.8mMol) der Zwischenverbindung 9b und 1.2g (3.8mMol)
(2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamidtri-
fluoracetat wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man
erhielt 0.65g (39%) des Produktes.

d) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-pro-
pan-2-yl)-2-methyl-1(2-naphthylmethyl)-imidazol-5-carbon-
säureamid

20 0.6g (1.4mMol) der Zwischenverbindung 9c wurden analog der
Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.42g (71%) des Pro-
duktes.

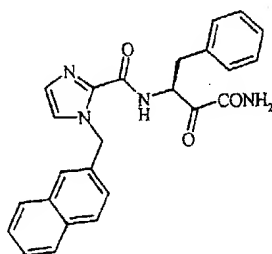
MS : m/e = 440 (M⁺).

25

Beispiel 10

(S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-1(2-naphthyl-
methyl)-imidazol-2-carbonsäureamid

30



35

40

a) 1-(2-Naphthyl)methyl-imidazol-2-carbonsäurebutylester

45 5.0g (29.7mMol) Imidazol-2-carbonsäurebutylester und 6.6g
(29.7mMol) 2-Brommethyl-naphthalin wurden analog der Vor-
schrift 8a umgesetzt. Man erhielt 6.4g (71%) des Produktes.

WO 99/54304

29

PCT/EP99/02611

b) 1-(2-Naphthyl)methyl-imidazol-2-carbonsäure

6.2g (20.1mMol) der Zwischenverbindung 10a wurden analog der
Vorschrift 8b hydrolysiert. Man erhielt 4.2g (83%) des
Produktes.

c) (S)-N(1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-1(2-naphthylmethyl)-imidazol-2-carbonsäureamid

1.1g (4.4mMol) der Zwischenverbindung 10b und und 1.3g
(4.4mMol) (2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamid-trifluoracetat wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man erhielt 1.3g (70%) des Produktes.

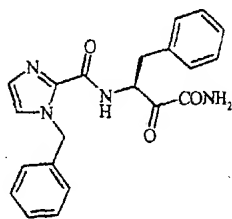
d) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-1(2-naphthylmethyl)-imidazol-2-carbonsäureamid

1.0g (2.3mMol) der Zwischenverbindung 10c wurden analog der
Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.73g (74%) des
Produktes.

MS : m/e = 426 (M⁺).

Beispiel 11

(S)-1-Benzyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-imidazol-2-carbonsäureamid



a) 1-Benzylimidazol-2-carbonsäurebutylester

5.4g (32.1mMol) Imidazol-2-carbonsäurebutylester wurden
analog der Vorschrift 8a mit 4.1g (32.1mMol) Benzylchlorid
umgesetzt. Man erhielt 7.3g (78%) des Produktes.

b) 1-Benzylimidazol-2-carbonsäure

WO 99/54304

30

PCT/EP99/02611

7g (27.1mMol) der Zwischenverbindung 11a wurden analog der Vorschrift 8b mit Natronlauge hydrolysiert. Man erhielt 3.7g (68%) des Produktes.

- 5 c) (S)-1-Benzyl-(1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-imidazol-2-carbonsäureamid

1.0g (5.1mMol) der Zwischenverbindung 11b und 1.6g (5.1mMol) (2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamid-trifluoracetat wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man erhielt 1.1g (58%) des Produktes.

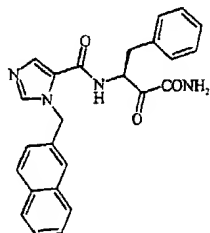
- 15 d) (S)-1-Benzyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-imidazol-2-carbonsäureamid

1.0g (2.3mMol) der Zwischenverbindung 11c wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.79g (80%) des Produktes.

20 MS : m/e = 376 (M⁺).

Beispiel 12

(S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-1(2-naphthyl-25 methyl)-imidazol-5-carbonsäureamid



- 35 a) 1(2-Naphthylmethyl)-imidazol-5-carbonsäureethylester

2.4g (17.1mMol) Imidazol-5-carbonsäurebutylester wurden analog der Vorschrift 8a mit 4.1g (32.1mMol) Benzylchlorid umgesetzt. Man erhielt 7.3g (78%) des Produktes.

- 40 b) -1(2-Naphthylmethyl)-imidazol-5-carbonsäure

3g (10.7mMol) der Zwischenverbindung 12a wurden analog der Vorschrift 8b mit Natronlauge hydrolysiert. Man erhielt 1.9g (73%) des Produktes.

WO 99/54304

31

PCT/EP99/02611

- c) (S)-N(1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-1(2-naphthylmethyl)-imidazol-5-carbonsäureamid

1.0g (4.0mMol) der Zwischenverbindung 12b und 1.2g (4.0mMol) (2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamid-trifluoracetat wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man erhielt 0.85g (51%) des Produktes.

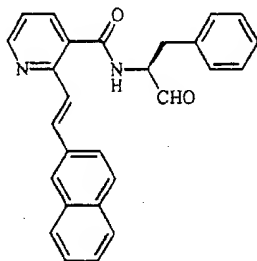
- d) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-1(2-naphthylmethyl)-imidazol-5-carbonsäureamid

0.8g (1.9mMol) der Zwischenverbindung 12c wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.41g (52%) des Produktes.

MS : m/e = 426 (M⁺).

Beispiel 13

20



25

30

- (S)-2-(2-Naphthyl)ethen-1-yl-N(3-phenylpropan-1-yl)-pyridin-3-carbonsäureamid

- a) 2-(2-Naphthyl-ethen-1-yl)-pyridin-3-carbonsäureethylesterhydrochlorid

10g (43.5mMol) 2-Brompyridine-3-carbonsäureethylester, 8.7g (56.5mMol) 2-Vinylnapthalin, 15ml (0.11Mol) Triethylamin, 0.36g Palladium-II-acetat und 0.96g Tri-o-toluidinphosphin wurden in 150ml Dimethylformamid gelöst. Man gab anschließend noch 1ml Wasser hinzu und kochte alles für 3h unter Rückfluß. Danach wurde alles mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und mit Chlorwasserstoff, gelöst in Dioxan, versetzt. Durch

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

32

Zugabe von Ether wurde anschließend das Produkt ausgefällt.
Man erhielt 8.7g (67%) des Produktes.

b) 2(2-Naphthyl-ethen-1-yl)-pyridin-3-carbonsäure

5

8.5g (28mmol) des Zwischenproduktes 13a wurden in 70ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 140ml 2M Natronlauge versetzt. Alles wurde für 8h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen und mit Essigsäure neutralisiert. Das langsam auskristallisierende Produkt wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 5.6g (73%) des Produktes.

10

c) (S)-2(2-Naphthyl)ethen-1-yl-N(3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäureamid

15

2g (7.3mmol) des Zwischenproduktes 13b und 1.1g (7.3mmol) (2S), (3R,S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamid-trifluoracetat wurden analog der Vorschrift 1c umgesetzt. Man erhielt 2.1g (71%) des Produktes.

20

d) (S)-2(2-Naphthyl)ethen-1-yl-N(3-phenyl-propan-1-al-2-yl)-pyridin-3-carbonsäureamid

25

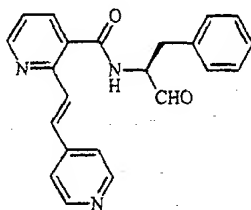
1.9g (4.7mmol) der Zwischenverbindung 13c wurden analog der Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.56g (30%) des Produktes.

MS : m/e = 406 (M⁺).

30

Beispiel 14

35



40

(S)-N(3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)-2-(4-pyridyl)-ethen-1-yl-pyridin-3-carbonsäureamid

45

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

33

- a) 2(4-Pyridine)-ethen-1-yl-pyridin-3-carbonsäureethylester
- 11.5g (49.9mMol) 2-Brompyridine-3-carbonsäureethylester und
6.8g (64.9mMol) 4-Vinylpyridin wurden analog der Vorschrift
5 13a umgesetzt. Man erhielt 7.0g (49%) des Produktes.
- b) 2(4-Pyridyl)-ethen-1-yl-pyridin-3-carbonsäure
- 7.0g (27.5mMol) des Zwischenproduktes 14a wurden in 50ml
10 Tetrahydrofuran gelöst und mit 100ml 2M Natronlauge versetzt.
Alles wurde für 2h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde
das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die an-
fallende wäßrige Phase mit Essigsäure angesäuert. Die wäßrige
Phase wurde eingeeengt und der Rückstand chromatographisch
15 (Fließmittel: Essigester/Methanol/Essigsäure = 50/50/1)d
gereinigt. Man erhielt 5.5g (89%) des Produktes.
- c) (S)-N(3-Phenyl-propan-1-ol-2-yl)-2(4-pyridyl)ethen-1-yl-pyri-
din-3-carbonsäureamid
- 20 1.5g (6.6mMol) des Zwischenproduktes 14b und 1.0g (6.6mMol)
(S)-2-Amino-3-phenyl-propanol wurden analog der Vorschrift 1c
umgesetzt. Man erhielt 1.7g (72%) des Produktes.
- 25 d) (S)-N(3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)-2(4-pyridyl)ethen-1-yl-pyri-
din-3-carbonsäureamid
- 1.5g (4.2mMol) der Zwischenverbindung 14c wurden analog der
Vorschrift 1d oxidiert. Man erhielt 0.71g (48%) des
30 Produktes.

MS : m/e = 357 (M⁺).

Folgende Beispiele wurden analog den obigen Beispielen und Vor-
35 schriften hergestellt:

Beispiel 15

(S)-N(3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)-2(4-pyridyl)-chinolin-4-carbon-
40 säureamid

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 3.0 (1H), 3.4 (1H), 4.8 (1H), 7.25 (1H), 7.7 (2H),
7.9 (2H), 8.1 (1H), 8.25 (1H), 8.7 (1H), 9.0 (1H), 9.5 (1H), und
9.8 (1H), ppm.

45

WO 99/54304

34

PCT/EP99/02611

Beispiel 16

(S)-N(3-Phenyl-propan-1-yl)-2-(2-pyridyl)-chinolin-4-carbonsäureamid

5 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}) : \delta = 2.9(1\text{H}), 3.3(1\text{H}), 4.8(1\text{H}), 7.2-7.4(11\text{H}), 8.5(1\text{H}), 8.6(1\text{H}), 8.8(1\text{H}), 9.4(1\text{H}) \text{ und } 9.0(1\text{H}) \text{ ppm.}$

Beispiel 17

10 N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-(2-pyridyl)-chinolin-4-carbonsäureamid
MS: $m/e=424 (M^+)$.

Beispiel 18

15 N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-(E-2-(4-pyridyl)-ethen-1-yl)-pyridin-3-carbonsäureamid
 $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) : \delta = 3.1(1\text{H}), 3.7(1\text{H}), 6.1(1\text{H}), 7.1-7.6(5\text{H}), 8.0(1\text{H}), 8.1-8.5(4\text{H}), 8.6(1\text{H}), 9.0(2\text{H}) \text{ und } 9.1(1\text{H}) \text{ ppm.}$

20

Beispiel 19

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-(2-pyridyl)-chinolin-4-carbonsäureamid
25 MS: $m/e=424 (M^+)$.

Beispiel 20

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-pyridin-3-carbonsäureamid
30 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}) : \delta = 2.8(2\text{H}), 2.9(1\text{H}), 3.2(2\text{H}), 3.3(1\text{H}), 4.3(1\text{H}), 5.3(1\text{H}), 6.8(1\text{H}), 7.0-7.5(9\text{H}), 7.5(1\text{H}), 7.9-8.1(2\text{H}) \text{ und } 9.0(1\text{H}) \text{ ppm.}$

35 Beispiel 21

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-pyridin-3-carbonsäureamid
40 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}) : \delta = 2.7(2\text{H}), 2.8(1\text{H}), 3.2(2\text{H}), 3.4(1\text{H}), 3.7(6\text{H}), 4.2(1\text{H}), 5.3(1\text{H}), 6.7(1\text{H}), 6.95(1\text{H}), 7.1-7.5(8\text{H}), 7.9(1\text{H}), 8.1(1\text{H}), 8.4(1\text{H}), 9.0(1\text{H}) \text{ ppm.}$

45

WO 99/54304

35

PCT/EP99/02611

Beispiel 22

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-(3-phenyl-
pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-carbonsäureamid

5 $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): δ =2.0-2.7 (2H), 2.95 (1H), 3.3-4.0 (6H), 5.9 (1H),
6.9 (1H), 7.0-7.5 (10H) und 7.9 (1H) ppm.

10

15

20

25

30

35

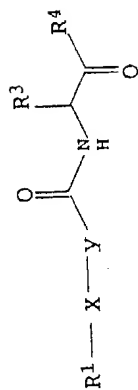
40

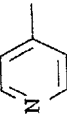


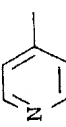



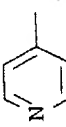



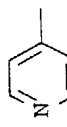



45

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

36

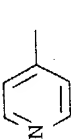

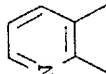
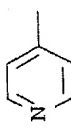

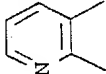
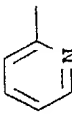

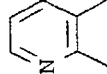
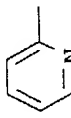

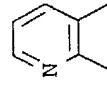
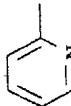
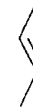
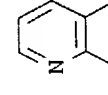
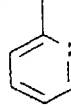

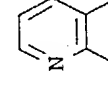


Beispiel R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
15				CONH ₂
16				
17				
18				

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

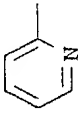
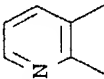
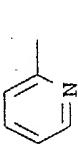
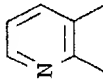
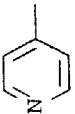
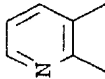
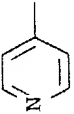
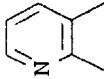
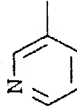
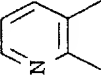
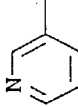
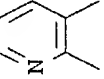
37

Beispiel	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
19				(CH ₂) ₃ -CH ₃	CONH ₂
20				(CH ₂) ₃ -CH ₃	H
21				CH ₂ Ph	H
22				CH ₂ Ph	CONH ₂
23				(CH ₂) ₃ -CH ₃	CONH ₂
24				(CH ₂) ₃ -CH ₃	H

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

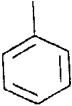

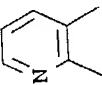
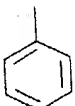

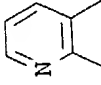
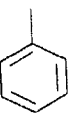

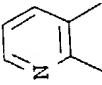
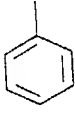

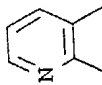
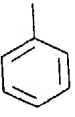

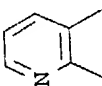

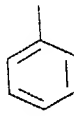

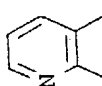

38

Beispiel R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
25			CH ₂ Ph	H
26			CH ₂ Ph	CONH ₂
27			CH ₂ Ph	CONH ₂
28			CH ₂ Ph	H
29			CH ₂ Ph	H
30			CH ₂ Ph	CONH ₂

WO 99/54304

39

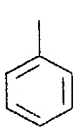

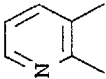
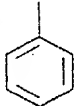

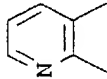

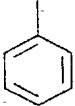

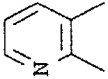

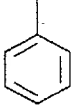

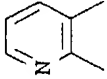

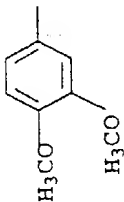

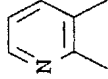
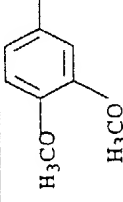

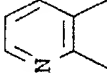
PCT/EP99/02611

Beispiel	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
31				CH ₂ Ph	H
32				CH ₂ Ph	CONH ₂
33				(CH ₂) ₃ CH ₃	H
34				(CH ₂) ₃ CH ₃	CONH ₂
35				CH ₂ Ph	
36					

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

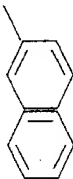
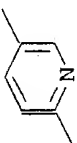

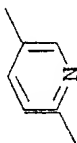

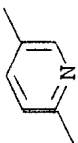
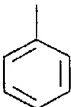
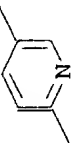

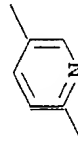
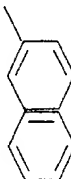
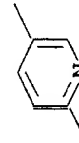
40

Beispiel	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
37				CH ₂ Ph	
38				CH ₂ Ph	
39				CH ₂ Ph	
40				CH ₂ Ph	
41				CH ₂ Ph	H
42				CH ₂ Ph	CONH ₂

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

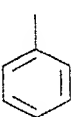
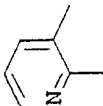
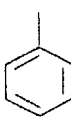
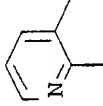
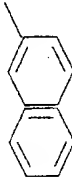
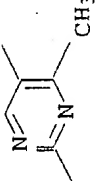

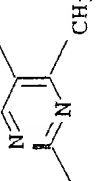
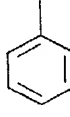
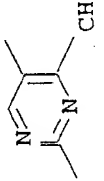
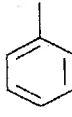
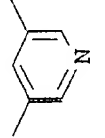
41

Beispiel	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
43		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	H
44		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
45		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	H
46		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
47		-CONH-		CH ₂ Ph	H
48		-CONH-		CH ₂ Ph	CONH ₂

WO 99/54304

42

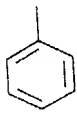
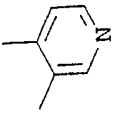

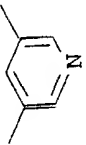
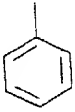

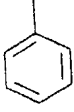

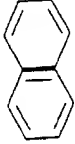
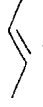
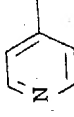
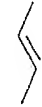
PCT/EP99/02611

Beispiel R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
49		\equiv		H
50		\equiv		CONH ₂
51		-SO ₂ NH-		H
52		-SO ₂ NH-		CONH ₂
53		-SO ₂ NH-		CONH ₂
54		-NHCO-		H

WO 99/54304

43

PCT/EP99/02611

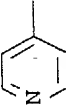

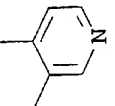

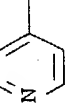

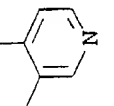

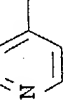

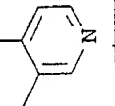



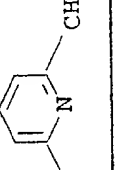
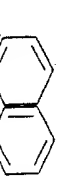

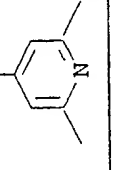
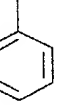

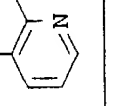
Beispiel R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
55		-NHCO-		CH ₂ Ph
56		-NHCO-		CH ₂ Ph
57			CH ₂ Ph	H
58			CH ₂ Ph	CONH ₂
59			CH ₂ Ph	CONH ₂
60			CH ₂ Ph	CONH ₂

=

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

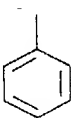
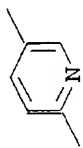
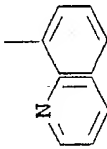
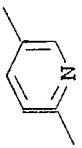
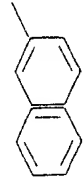
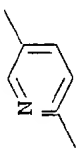
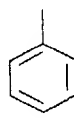
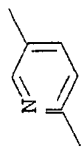
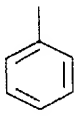
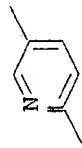
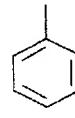


44

Beispiel	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
61				CH ₂ Ph	
62				CH ₂ Ph	
63				CH ₂ Ph	
64		 -SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
65		 -SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	H
66		 -CH ₂ O-		CH ₂ Ph	H

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

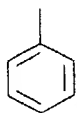


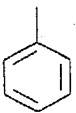
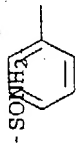

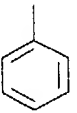

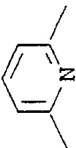

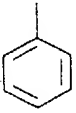
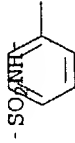
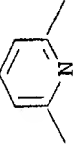
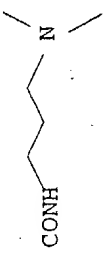

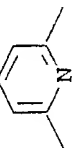
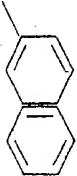
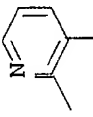
45

Beispiel	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
67		-CH ₂ O-		CH ₂ Ph	CONH ₂
68		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
69		-NHCO-		CH ₂ Ph	H
70		-CH ₂ NHCO-		CH ₂ Ph	CONH ₂
71		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	
72		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	

WO 99/54304

46


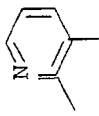
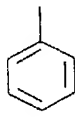
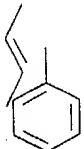
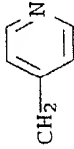
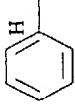


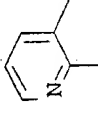
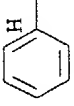
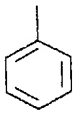

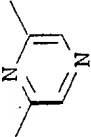
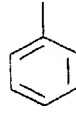

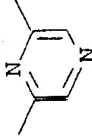
PCT/EP99/02611

Beispiel	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
73		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	
74				CH ₂ Ph	CONH ₂
75				CH ₂ Ph	
76				CH ₂ Ph	
77		-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	CONH ₂
78		-CH ₂ CH ₂		CH ₂ Ph	CONH ₂

WO 99/54304

47

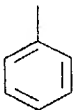

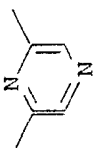
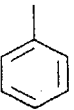

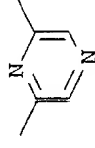
PCT/EP99/02611

Beispiel R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
79				H
80				
81				
82				H
83				CONH ₂

WO 99/54304

48

PCT/EP99/02611

Beispiel	R ¹	X	Y	R ³	R ⁴
84				CH ₂ Ph	CONH ₂
85				CH ₂ Ph	H

WO 99/54304

49

PCT/EP99/02611

Beispiel 86

2(4,6-dimethoxypyrimidin-1-yl)oxy-N(3-phenyl-pro-
5 pan-1-al-2-yl)-chinolin-4-carbonsäureamid
MS : m/e = 458 (M+).

Beispiel 87

10 N(3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)-2-(2-pyridyl)oxy-8-trifluormethy-
chinolin-4-carbonsäureamid
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.0(1H), 3.4(1H), 4.9(1H), 7.3-8.9(13 H),
9.5(1H) und 9.9(1H) ppm.

15 Beispiel 88

N(3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)-2(naphtho[c]pyrimidion-3-yl)-5-niko-
tinsäureamid
¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 3.1-3.4(2H), 4.8(1H), 6.7(1H),
20 7.1-8.3(12 H), 8.7(1H) und 8.9(1H) ppm.

Beispiel 89

N(3-Chlorphenyl)carbamoyl-6-methyl-N(3-phenyl-pro-
25 pan-1-al-2-yl)-pyridin-3-carbonsäureamid
¹H-NMR (CF₃COOD): δ = 2.0-2.7(2H), 2.95(1H), 3.3-4.0(6H),
5.9(1 H), 6.9(1H), 7.0-7.5(10H) und 7.9(1H) ppm.

30

35

40

45

WO 99/54304

50

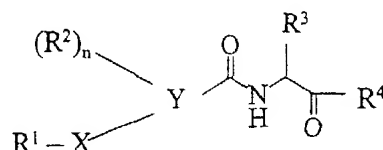
PCT/EP99/02611

Neue heterocyclisch substituierte Amide, deren Herstellung und Anwendung

5 Patentansprüche

1. Amide der allgemeinen Formel I

10



15

und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

20

R¹ Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl, Imidazolyl, Thiazol, Chinazyl, Isochinolyl, Chinazyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Furanyl, und Indolyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit zu bis 3 Resten R⁵ substituiert sein können,

25

R² Chlor, Brom, Fluor, C₁ - C₆ - Alkyl, C₁ - C₆ - Alkenyl, C₁ - C₆ - Alkinyl, C₁ - C₆-Alkyl-Phenyl, C₁ - C₆-Alkenyl-Phenyl, C₁ - C₆-Alkinyl-Phenyl, Phenyl, NHCO-C₁ -C₄-Alkyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCOPhenyl, -NHCO-Naphthyl, NO₂, -O-C₁-C₄-Alkyl und NH₂ bedeutet, wobei die aromatischen Ringe noch ein oder zwei Reste R⁵ tragen können, und zwei Reste R² können zusammen auch eine Kette -CH=CH-CH=CH- darstellen und somit einen anellierten Benzo-Ring bilden, der seinerseits mit einem R⁵ substituiert sein kann und

35

R³ -C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und der noch einen S-CH₃-Rest, Phenyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclopentyl-, Indolyl-, Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R⁵ substituiert ist, wobei R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl, -(CH₂)_n-NR¹²R¹³ und -SO₂-Phenyl bedeutet,

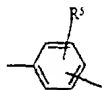
45

WO 99/54304

51

PCT/EP99/02611

- X eine Bindung, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_o$
 $-S-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$,
 $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m$
 5 $-NHCO-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$, $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_o-$,
 $-NH-CO-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$, $-CH=CH-CONH-$ und



10

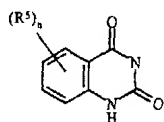
bedeutet,

und im Falle von $CH=CH$ -Doppelbindungen sowohl die E als auch die
 Z-Form sein kann und

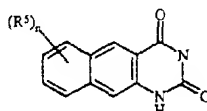
15

R^1-X zusammen auch

20



und

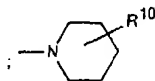
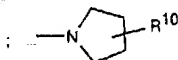
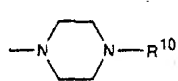


bedeuten und

- Y einen ungesättigten heterocyclischen Ring wie Pyridin,
 25 Pyrimidin, Pyrazin, Imidazol und Thiazol bedeutet und

R^4 Wasserstoff, $COOR^6$ und $CO-Z$ bedeutet, worin Z NR^7R^8 , und

30



bedeutet,

- R^6 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet
 35 und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst
 noch mit einem oder zwei Resten R^9 substituiert sein kann,
 und

- R^7 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet,
 40 und

R^8 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch
 mit einem Phenylring, der noch einen Rest R^9 tragen kann, und
 mit

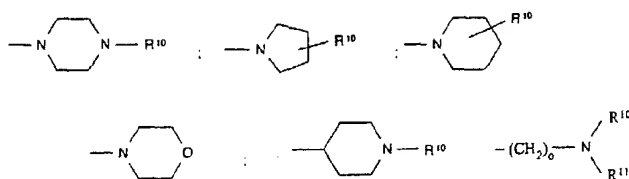
45

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

52

5



substituiert sein kann bedeutet, und

10 R^9 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, $-O$ - C_1 - C_4 -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHCO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHCO$ -Phenyl, $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHSO_2$ -Phenyl, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl und $-SO_2$ -Phenyl bedeuten kann

15

R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^9 substituiert sein kann, und

20

R^{11} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^9 substituiert sein kann, und

25

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und

m, o unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

30 2. Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

R^3 Benzyl, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ und

Y Pyridin und

35

R^4 $CO-NR^7NR^8$ und

R^7 Wasserstoff

40 R^8 CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ und

R^9 Wasserstoff und

n 0 und 1 und

45

WO 99/54304

53

PCT/EP99/02611

alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 haben.

3. Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

5

R³ Benzyl, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ und

Y Pyridin und

10 R⁴ Wasserstoff und

R⁹ Wasserstoff und

n 0 und 1 und

15

alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 haben.

4. Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

20

R³ Benzyl, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ und

Y Imidazol und Thiazol und

25 R⁴ CO-NR⁷NR⁸ und

R⁷ Wasserstoff

R⁸ CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂ und

30

R⁹ Wasserstoff und

n 0 und 1 und

35 alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 haben.

5. Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

40 R³ Benzyl, CH₂-Pyridin, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ und

Y Imidazol und Thiazol und

R⁴ Wasserstoff und

45

R⁹ Wasserstoff und

WO 99/54304

54

PCT/EP99/02611

n 0 und 1 und

alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie im
Anspruch 1 haben.

5

6. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur
Behandlung von Krankheiten.

7. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 als
10 Inhibitoren von Cysteinproteasen.

8. Verwendung nach Anspruch 6 als Inhibitoren von Cystein-
proteasen wie Calpaine und Cathepsine, insbesondere Calpaine
I und II und Cathepsine B und L.

15

9. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur
Herstellung als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten,
bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.

20 10. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neuro-
degenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

11. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von solchen neuro-
25 degenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die
durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.

12. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Hirnschlag und
Schädel-Hirntrauma.

30

13. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Alzheimerschen
Krankheit und der Huntington-Krankheit.

14. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Epilepsien.

35

15. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch
1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung von
Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Reperfu-
sionsschädigungen nach Gefäßverschlüssen, Schädigungen der
40 Nieren nach renalen Ischämien, Skelett-muskel-schädigungen,
Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der
glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus,
cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und Restenosis
der Blutbahnen nach Angioplastie.

45

WO 99/54304

PCT/EP99/02611

55

16. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 5 17. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
- 10 18. Verwendung der Amide gemäß Anspruch 1-5 zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.
- 15 19. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eines Amides I gemäß Anspruch 1-5.

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/02611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D213/82 C07D239/42 C07D277/56 C07D233/90 A61K31/44
A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 21690 A (CEPHALON, INC.) 19 June 1997 (1997-06-19) cited in the application page 98, line 9 - page 104; claims 1,32; example 112	1,9,10, 15-17,19
Y	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO INC.) 30 December 1992 (1992-12-30) cited in the application page 124, line 12 - page 128, line 27; claim 1	1,9,10, 15-17,19
Y	DE 196 42 591 A (BASF AG) 16 April 1998 (1998-04-16) claims 1,7-14,16; examples	1,9,10, 15-17,19
	--- -/-- ---	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 1999

Date of mailing of the international search report

02/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 99/02611

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 98 41506 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 24 September 1998 (1998-09-24) claims 1,19-23; table 1 ---	1,9,10, 15-17,19
P,X	WO 98 41092 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 24 September 1998 (1998-09-24) claims 1,12-16; table 1 -----	1,9,10, 15-17,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/02611

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
1. Claims Nos 6-8, 18
SEE SUPPLEMENTAL SHEET ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02611

Field I.1 (continued)

Although Claims 6-8, 18 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

Field I.1 (continued)

Claims Nos: 6-8, 18

Rule 39.1 (iv) PCT – Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02611

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9721690	A	19-06-1997	AU 1025397 A CA 2238175 A EP 0910564 A US 5852007 A	03-07-1997 19-06-1997 28-04-1999 22-12-1998
EP 520336	A	30-12-1992	JP 5163221 A CA 2071621 A,C JP 2697495 B JP 6287167 A KR 9511406 B JP 5345753 A	29-06-1993 20-12-1992 14-01-1998 11-10-1994 04-10-1995 27-12-1993
DE 19642591	A	16-04-1998	AU 4777097 A WO 9816512 A EP 0934273 A HR 970549 A NO 991761 A	11-05-1998 23-04-1998 11-08-1999 31-08-1998 14-04-1999
WO 9841506	A	24-09-1998	NONE	
WO 9841092	A	24-09-1998	NONE	

In vtionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02611

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D213/82 C07D239/42 C07D277/56 C07D233/90 A61K31/44 A61K31/505		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 21690 A (CEPHALON, INC.) 19. Juni 1997 (1997-06-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 98, Zeile 9 - Seite 104; Ansprüche 1,32; Beispiel 112 ---	1,9,10, 15-17,19
Y	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO INC.) 30. Dezember 1992 (1992-12-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 124, Zeile 12 - Seite 128, Zeile 27; Anspruch 1 ---	1,9,10, 15-17,19
Y	DE 196 42 591 A (BASF AG) 16. April 1998 (1998-04-16) Ansprüche 1,7-14,16; Beispiele ---	1,9,10, 15-17,19
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="width: 50%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">23. August 1999</div>		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">02/09/1999</div>
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter: <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Hass, C</div>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02611

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 98 41506 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 24. September 1998 (1998-09-24) Ansprüche 1,19-23; Tabelle 1 ---	1,9,10, 15-17,19
P,X	WO 98 41092 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 24. September 1998 (1998-09-24) Ansprüche 1,12-16; Tabelle 1 -----	1,9,10, 15-17,19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02611

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 6-8, 18
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
SIEHE ZUSATZBLATT WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99 02611

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 6-8,18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 6-8,18

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02611

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9721690 A	19-06-1997	AU 1025397 A	03-07-1997
		CA 2238175 A	19-06-1997
		EP 0910564 A	28-04-1999
		US 5852007 A	22-12-1998
EP 520336 A	30-12-1992	JP 5163221 A	29-06-1993
		CA 2071621 A,C	20-12-1992
		JP 2697495 B	14-01-1998
		JP 6287167 A	11-10-1994
		KR 9511406 B	04-10-1995
		JP 5345753 A	27-12-1993
DE 19642591 A	16-04-1998	AU 4777097 A	11-05-1998
		WO 9816512 A	23-04-1998
		EP 0934273 A	11-08-1999
		HR 970549 A	31-08-1998
		NO 991761 A	14-04-1999
WO 9841506 A	24-09-1998	KEINE	
WO 9841092 A	24-09-1998	KEINE	